



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO.**

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN
SECRETARÍA DE SALUD
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA.

**“FRECUENCIA DE TDAH EN UN GRUPO DE ESCOLARES ASMÁTICOS
EN COMPARACIÓN CON CONTROLES SANOS DEL INSTITUTO
NACIONAL DE PEDIATRÍA.”**

TESIS
PARA OBTENER EL TÍTULO DE
ESPECIALISTA EN
ALERGIA E INMUNOLOGÍA CLÍNICA PEDIÁTRICA

PRESENTA:
DR. RODRIGO HIROSHI GONZÁLEZ LUNA.

TUTOR:
DR. FRANCISCO ALBERTO CONTRERAS VERDUZCO.



MÉXICO D. F. 2016



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Índice

Marco Teórico, Antecedentes y Marco conceptual, Trastorno por Déficit de Atención e Hiperactividad.....	3
Corteza Prefrontal y funciones ejecutivas en el TDAH.....	6
Características diagnósticas del TDAH.....	9
Criterios para el diagnóstico de trastorno por déficit de atención con hiperactividad DSM IV-TR....	11
Subtipos de TDAH.....	14
Criterios para el diagnóstico de trastorno hiperactivo (CIE-10).....	15
Tratamiento del TDAH.....	18
Asma Bronquial.....	19
Pruebas diagnósticas para asma.....	23
Tratamiento del Asma.....	25
Relación entre el TDAH y Asma.....	25
Planteamiento del Problema.....	27
Justificación.....	27
Objetivos.....	28
Hipótesis.....	29
Variables Dependiente e Independiente.....	29
Características de la Población Muestra.....	34
Tipo de estudio.....	36
Instrumentos, Escala de Conners para padres, versión abreviada.....	36
Metodología.....	38
Análisis Estadístico.....	39
Consideraciones éticas.....	39
Cronograma	44

Marco Teórico, Antecedentes y Marco conceptual

Trastorno por Déficit de Atención e Hiperactividad

La primera representación de un trastorno hiperkinético se encuentra en el cuento *Struwwelpeter* (traducido como *Pedro El Desgreñado*) escrito por el médico alemán Heinrich Hoffmann en 1835, que reprodujo en el cuento la sintomatología en el protagonista describiendo a un niño intranquilo, que no se instruye a estar sentado y se movía infatigablemente. Hablaba de bajo rendimiento, lo que podría indicar deficiencias en la atención y en el control de impulsos. El pediatra inglés George Frederic Still en 1902, produjo la primera descripción médica estructurada de conductas impulsivas así como agresivas, falta de atención y problemas conductuales que calificaba de “defectos del control moral” siendo esta nomenclatura adecuada para la época. Posteriormente los estudios realizados en la primera parte del siglo XX, los años 20 y 30 especialmente, indicaban que tras una lesión cerebral, encefalitis, etc, se producían los mismos síntomas descritos por Still, con lo que se creyó que se encontraban ante un “síndrome de lesión cerebral humana”.

Fue en los años sesentas cuando al no encontrar lesión cerebral alguna en los niños con la sintomatología hiperquinética o hiperactiva, los investigadores suavizaron el nombre denominándole daño cerebral mínimo o disfunción cerebral. De esta manera la etiología no sería una lesión cerebral concreta, sino una disfunción general, en la que el cerebro apareciera absolutamente normal, sin ningún tipo de

patología constatable. El término de disfunción cerebral mínima, perfilaba con la siguiente sintomatología: Hiperactividad, trastornos de la conducta motora, trastornos de atención, alteración de la coordinación y trastornos perceptivos, dificultades de aprendizaje escolar, trastorno en el control de los impulsos, alteración en las relaciones interpersonales, trastornos afectivos, labilidad, disforia y agresividad principalmente (1)

La “Reacción Hiperquinética de la infancia” aparece por primera vez en el manual de diagnóstico y estadística de enfermedades mentales DSM II, publicado por la asociación americana de psiquiatría en 1968. Fue Virginia Douglas, en los años 70, quien argumentó que la deficiencia básica de los niños hiperactivos no era el excesivo grado de actividad, sino la incapacidad para mantener la atención, especialmente la atención sostenida y la impulsividad, es decir una insuficiente autorregulación, siendo ésta una definición más actual y sigue siendo una explicación básica y reconocida en la actualidad. Sus estudios e investigaciones documentaron también la utilización del metilfenidato para tratar el trastorno. (2)

Virginia Douglas fue decisiva para que la Asociación americana de psiquiatría modificara su descripción en 1980 en su DSM III, en el que se introducen nuevos criterios y cambió el término llamándole ahora “déficit de atención con y sin hiperactividad”. En 1987 en la revisión del manual de diagnóstico y estadística de enfermedades mentales (DSM. II-R), se vuelve a dar importancia a la hiperactividad, situándola al mismo nivel que el defecto de atención. Habiendo suma discrepancia de criterios fue en los años 80 y 90 cuando realmente se realizan múltiples estudios e investigaciones neurofisiológicas, genéticas, ambientales y de

otra índole que culminan en los criterios diagnósticos con los sistemas actuales de clasificación internacional del “Manual de diagnóstico y estadístico de trastornos mentales” (DSM IV-TR) y en el elaborado por la organización mundial de la salud, “Clasificación internacional de los trastornos mentales” CIE- 10 (OMS, 1992) . Aunque se encuentra disponible la quinta versión del DSM, este estudio se basará en los criterios del DSM IV.

El Trastorno por Déficit de Atención e Hiperactividad (TDAH) es uno de los problemas neuroconductuales más comunes que afectan a los niños de entre 6 y 17 años de edad; con un estimado de prevalencia mundial combinada de 5% en niños en edad escolar (3)

El TDAH es considerado como un trastorno neuro-conductual crónico, que se caracteriza por hiperactividad, falta de atención e impulsividad. Tres subtipos de TDAH son ahora reconocidos: predominantemente hiperactivo-impulsivo, predominantemente de falta de atención, y un tipo combinado, caracterizado por una combinación de los primeros 2 subtipos (4)

Los niños y adolescentes que sufren de TDAH experimentan importantes desafíos en los años de formación,

A causa de la conducta impulsiva y tasas más lentas de procesamiento de la información, mal desempeño en los exámenes estandarizados teniendo notas inferiores, y son más propensos a abandonar la escuela.

La impulsividad está asociada un aumento a riesgo de accidentes de vehículos de motor y embarazo en la adolescencia. Una baja autoestima conduce a problemas en las relaciones sociales, tendencia hacia el abuso de sustancias y problemas con la ley. Además, el TDAH a menudo se presenta con una o más comorbilidades como

los trastornos de ansiedad, el trastorno de oposición desafiante, trastorno depresivo mayor entre otros, proporcionando de este modo dificultades adicionales sobre estos individuos (5)

Alrededor del 60% al 80% de los síntomas de TDAH persisten en la edad adulta. Por lo tanto, el TDAH no es sólo un trastorno de la infancia que se resuelve espontáneamente después de la adolescencia. Las manifestaciones en adultos incluyen rendimiento laboral inferior, menor nivel socioeconómico, y problemas en las relaciones de matrimonio. (6)

Corteza Prefrontal y funciones ejecutivas en el TDAH

La asociación de orden superior entre la corteza de los lóbulos temporal y parietal, así como la corteza prefrontal (CPF) media importantemente en los aspectos de la atención. Las cortezas de asociación parietal son importantes para la orientación de los recursos de atención en el tiempo y espacio, mientras que las cortezas de asociación temporales analizan características visuales esenciales para la identificación de objetos y lugares. Estas regiones cerebrales son disparadas y utilizadas por el resalto de un estímulo y sus características físicas tales como el movimiento y el color. Por el contrario la corteza prefrontal es fundamental para la regulación de la atención basada en la relevancia. La CPF es importante para el filtrado de distractores, para mantener la atención de una manera apropiada hacia una tarea. La CPF es fundamental para la regulación del comportamiento y las emociones, para inhibir impulsos y hábitos inapropiados. La CPF es necesaria para la asignación y planificación necesarias para alcanzar objetivos y la organización de la conducta y del pensamiento. Estas habilidades de regulación se refieren a las

funciones ejecutivas. En los seres humanos, la CPF del hemisferio derecho es importante para regular distracciones, conducta inapropiada y respuestas emocionales. Los estudios de imagen de pacientes con TDAH indican que estas regiones son de baja actividad con conexiones débiles a otras partes del cerebro.

(7)

La CPF regula la atención y la conducta mediante redes de interconexiones de las células piramidales. Estas redes se excitan mutuamente para lograr objetivos y normar acciones y son altamente dependientes de su entorno neuroquímico, pequeños cambios en la catecolamina noradrenalina (NA) o dopamina (DA) pueden tener efectos marcados sobre la función de la CPF. NA y DA se liberan en la CPF de acuerdo a nuestro estado de alerta; demasiado poco (durante la fatiga o aburrimiento) o demasiado (durante el estrés) afecta la función de la corteza prefrontal. Las cantidades óptimas se liberan cuando estamos alertas e interesados.

Los efectos de la NA se producen en receptores postsinápticos α_2A (alfa 2a) en las espinas dendríticas de las células piramidales de la CPF. La estimulación de estos receptores inicia una serie de eventos químicos dentro de la célula. Estas señales químicas conducen al cierre de canales iónicos especiales, fortaleciendo así la conectividad de entradas de red a la célula. Por el contrario, los efectos beneficiosos de cantidades moderadas de DA se producen en los receptores D1, que actúan debilitando entradas irrelevantes a las células en otro conjunto de espinas dendríticas. (7)

Estudios de asociación genético para TDAH sugieren que estos circuitos de catecolaminas pueden estar alterados en algunas familias con TDAH, por ejemplo

alteraciones en la enzima que sintetiza noradrenalina se relaciona con pobre función de la corteza prefrontal. (8)

Aunque los mecanismos fisiopatogénicos han sido evidenciados, se desconoce con exactitud la etiopatogenia de los diversos subtipos de TDAH, existiendo generalizaciones teóricas para su explicación. Los planteamientos han incluido desde la mencionada reducción de volumen o funcionalidad de las áreas anteriores del SNC con déficits en el procesamiento cognitivo, atención, planificación motora, y velocidad en el TDAH (8)

Y más recientemente, ha cobrado importancia la vinculación de la corteza prefrontal (PFC) con el núcleo caudado y el cerebelo. Estas áreas interconectadas, regulan la atención, pensamientos, emociones, el comportamiento y las acciones (9)

Los estudios realizados en pacientes con TDAH han demostrado una maduración de la corteza prefrontal (CPF) más lenta (10) o un volumen menor y actividad reducida de la CPF, núcleo caudado, o el cerebelo. La actividad interconectada entre estas áreas es extremadamente sensible al entorno neuroquímico, y es mantenido por neurotransmisores, principalmente la dopamina y norepinefrina, que actúan en conjunto a través de múltiples receptores que pueden ser presinápticos o postsinápticos. (11)

Se ha informado que la densidad de los receptores DA en varias regiones del cerebro de los pacientes con TDAH es más bajo que lo normal.(12) Los polimorfismos de los genes que codifican receptores de dopamina D4 (DRD4), receptores de dopamina D5 (DRD5), y el transportador de dopamina (DAT-1) también se han informado como causa para reducir la funcionalidad del sistema dopaminérgico. (13).

Tomados en conjunto, estos estudios apuntan a una reducción en la función de la dopamina y/o nor epinefrina, que estaría en concordancia con el mecanismo de acción de los medicamentos utilizados para tratar el TDAH. Por ejemplo, el metilfenidato, la anfetamina y la atomoxetina mejoran la transmisión de DA y NE en la CPF (14). Los estudios de asociación de genes candidatos, ya sea de casos y controles o estudios familiares, se han centrado en los genes dopaminérgicos o de otros sistemas de neurotransmisores, entre ellos el DAT 1, DRD4, DRD5, SNAP25.(15).

Las asociaciones entre las cortezas temporal, parietal y prefrontal median diferentes aspectos de la atención. El hemisferio derecho de la CPF es especialmente importante para los procesos de atención y de control de los impulsos, que a menudo tienen problemas en el TDAH (16).

Características diagnósticas del TDAH

La característica esencial del trastorno es un patrón persistente de desatención y/o hiperactividad-impulsividad, que es más frecuente y grave que el observado habitualmente en sujetos de un nivel de desarrollo similar. Algunos síntomas de hiperactividad-impulsividad o de desatención causantes de problemas pueden haber aparecido antes de los 7 años de edad. Sin embargo, bastantes sujetos son diagnosticados habiendo estado presentes los síntomas durante varios años. Algún problema relacionado con los síntomas debe producirse en dos situaciones por lo menos (p. ej., en casa y escuela o en el trabajo). Debe haber pruebas claras de interferencia en la actividad social, académica o laboral propia del nivel de desarrollo. El trastorno no aparece exclusivamente en el transcurso de un trastorno

generalizado del desarrollo, esquizofrenia u otro trastorno psicótico, y no se explica mejor por la presencia de otro trastorno mental.

Las deficiencias de la atención pueden manifestarse en situaciones académicas, laborales o sociales. Los sujetos afectados de este trastorno pueden no prestar atención suficiente a los detalles o cometer errores por descuido de las tareas escolares o en el trabajo. El trabajo suele ser sucio y descuidado y realizado sin reflexión. Los sujetos suelen experimentar dificultades para mantener la atención en actividades laborales o lúdicas, resultándoseles difícil persistir en una tarea hasta finalizarla. A menudo parecen tener la mente en otro lugar, como si no escucharan lo que se dice. Pueden proceder a cambios frecuentes de una actividad no finalizada a otra. A menudo no siguen instrucciones ni órdenes y tienen dificultades para organizar tareas y actividades. Las tareas que exigen un esfuerzo mental o sostenido son experimentadas como desagradables y aversivas, en consecuencia las evitan. Los sujetos afectados se distraen con facilidad ante estímulos irrelevantes e interrumpen las tareas.

La hiperactividad puede manifestarse por estar inquieto, experimentando dificultades para jugar o dedicarse tranquilamente a actividades de ocio o bien participar en actividades sedentarias de grupo, aparentando estar a menudo en marcha, o hablando excesivamente. La hiperactividad puede variar en función de la edad y el nivel de desarrollo del sujeto.

La impulsividad se manifiesta por impaciencia, dificultad para aplazar respuestas, dar respuestas precipitadas antes de que las preguntas hayan sido completadas, dificultad para esperar turno e interrumpir o interferir a otros hasta provocar problemas sociales, académicos o laborales. La impulsividad puede dar lugar a

accidentes y llevar a incurrir en actividades potencialmente peligrosas sin considerar posibles consecuencias.

Criterios para el diagnóstico de trastorno por déficit de atención con hiperactividad (DSM IV-TR).

A. (1) o (2):

(1) Seis (o más) de los siguientes síntomas de desatención han persistido por lo menos durante 6 meses con una intensidad que es desadaptativa e incoherente en relación con el nivel de desarrollo:

Desatención

- (a) A menudo no presta atención suficiente a los detalles o incurre en errores por descuido en las tareas escolares, en el trabajo o en otras actividades.
- (b) A menudo tiene dificultades para mantener la atención en tareas o en actividades lúdicas.
- (c) A menudo parece no escuchar cuando se le habla directamente.
- (d) A menudo no sigue instrucciones y no finaliza tareas escolares u obligaciones en el centro de trabajo (no se debe a comportamiento negativista o a una incapacidad para comprender instrucciones).
- (e) A menudo tiene dificultades para organizar tareas y actividades.
- (f) A menudo evita, le disgusta o es renuente en cuanto a dedicarse a tareas que requieren un esfuerzo mental sostenido.

- (g) A menudo extravía objetos necesarios para tareas o actividades.
- (h) A menudo se distrae fácilmente por estímulos irrelevantes.
- (i) A menudo es descuidado en las actividades diarias.

(2) Seis (o más) de los siguientes síntomas de hiperactividad-impulsividad han persistido por lo menos durante 6 meses con una intensidad que es desadaptativa e incoherente en relación con el nivel de desarrollo:

Hiperactividad

- (a) A menudo mueve en exceso manos o pies, o se remueve en su asiento.
- (b) A menudo abandona su asiento en la clase o en otras situaciones en que se espera que permanezca sentado.
- (c) A menudo corre o salta excesivamente en situaciones en que es inapropiado hacerlo.
- (d) A menudo tiene dificultades para jugar o dedicarse tranquilamente a actividades de ocio.
- (e) A menudo <<está en marcha>> o suele actuar como si tuviera un motor.
- (f) A menudo habla en exceso.

Impulsividad

- (g) A menudo precipita respuestas antes de haber sido completadas las preguntas.
- (h) A menudo tiene dificultades para guardar turno

- (i) A menudo interrumpe o se inmiscuye en las actividades de otros.
- B. Algunos síntomas de hiperactividad-impulsividad o de atención que causaban alteraciones estaban presentes antes de los 7 años de edad.
- C. Algunas alteraciones provocadas por los síntomas se presentan en dos o más ambientes (p. ej., en la escuela y casa).
- D. Deben existir pruebas claras de un deterioro clínicamente significativo de la actividad social, académica o laboral.
- E. Los síntomas no aparecen exclusivamente en el transcurso de un trastorno generalizado del desarrollo, esquizofrenia u otro trastorno psicótico y no se explican mejor por la presencia de otro trastorno mental.

Subtipos de TDAH

Aunque la mayor parte de los individuos tienen síntomas tanto de desatención como de hiperactividad-impulsividad, en algunos predomina uno u otro de estos patrones. El subtipo apropiado debe indicarse en función del patrón sintomático predominante durante los últimos 6 meses.

Trastorno por déficit de atención con hiperactividad, tipo combinado. Este subtipo debe utilizarse si ha persistido por lo menos durante 6 meses (o más) síntomas de desatención y 6 meses (ó más) síntomas de hiperactividad-impulsividad.

Trastorno por déficit de atención con hiperactividad, tipo con predominio de déficit de atención. Este subtipo debe utilizarse si han persistido por lo menos durante 6 meses (ó más) síntomas de déficit de atención por lo menos de 6 meses síntomas de hiperactividad-impulsividad)

Trastorno por déficit de atención con hiperactividad, tipo con predominio hiperactivo-impulsivo. Este subtipo debe utilizarse si han persistido por lo menos durante 6 meses (ó más) síntomas de hiperactividad-impulsividad pero menos de 6 meses de desatención.

Relación con los Criterios Diagnósticos de Investigación de la CIE-10

Los criterios del DSM-IV para el diagnóstico de este trastorno son casi idénticos a los Criterios de Investigación de la CIE-10, pero no así los códigos diagnósticos, ya que la CIE-10 define unas categorías más estrictas. Mientras que el diagnóstico del DSM-IV requiere seis síntomas de inatención o bien seis de hiperactividad-impulsividad, los Criterios Diagnósticos de la CIE-10 requieren al menos seis síntomas de inatención, al menos tres de hiperactividad y por lo menos uno de impulsividad. En la CIE-10, este trastorno viene incluido dentro del grupo de trastornos hiperquinéticos. (17)

Criterios para el diagnóstico de trastorno hipercinético (CIE-10).

G1. *Déficit de atención.* Por lo menos seis de los siguientes síntomas de déficit de atención persisten al menos seis meses, en un grado que es mal adaptativo o inconsistente con el nivel de desarrollo del niño.

1. Frecuente incapacidad para prestar atención a los detalles junto a errores por descuido en las labores escolares y en otras actividades
2. Frecuente incapacidad para mantener la atención en las tareas o en el juego

3. A menudo aparenta no escuchar lo que se dice
4. Imposibilidad persistente para cumplir con las tareas escolares asignadas u otras misiones
5. Disminución de la capacidad para organizar tareas y actividades
6. A menudo evita o se siente marcadamente incómodo ante tareas tales como los deberes escolares que requieren un esfuerzo mental sostenido
7. A menudo pierde objetos necesarios para unas tareas o actividades, tales como material escolar, libros, etc.
8. Fácilmente se distrae ante estímulos externos
9. Con frecuencia es olvidadizo en el curso de las actividades diarias

G2. *Hiperactividad*. Al menos tres de los siguientes síntomas de hiperactividad persisten durante, al menos, seis meses, en un grado maladaptativo o inconsistente con el nivel de desarrollo del niño:

1. Con frecuencia muestra inquietud con movimientos de manos o pies o removiéndose en el asiento
2. Abandona el asiento en la clase o en otras situaciones en las que se espera que permanezca sentado
3. A menudo corretea o trepa en exceso en situaciones inapropiadas
4. Inadecuadamente ruidoso en el juego o tiene dificultades para entretenerse tranquilamente en actividades lúdicas
5. Persistentemente exhibe un patrón de actividad motora excesiva que no es modificable sustancialmente por los requerimientos del entorno social

G3. *Impulsividad.* Al menos uno de los siguientes síntomas de impulsividad persisten durante al menos, seis meses, en un grado maladaptativo o inconsistente con el nivel de desarrollo del niño:

1. Con frecuencia hace exclamaciones o responde antes de que se le hagan las preguntas completas
2. A menudo es incapaz de guardar un turno en las colas o en otras situaciones de grupo
3. A menudo interrumpe o se entromete en los asuntos de otros
4. Con frecuencia habla en exceso sin contenerse ante las consideraciones sociales.

G4. El inicio del trastorno no se produce después de los siete años.

G5. *Carácter generalizado.* Los criterios deben cumplirse para más de una situación, es decir, estar presentes tanto en el hogar como en el colegio u otros ambientes.

G6. Los síntomas de G 1 a G3 ocasionan un malestar clínicamente significativo o una alteración en el rendimiento social, académico o laboral.

G7. No cumple los criterios para trastorno generalizado del desarrollo, episodio maníaco, episodio depresivo o trastorno de ansiedad. (18)

Tratamiento del TDAH

El tratamiento de TDAH debe incluir terapia farmacológica y en casos necesarios, terapia cognitivo-conductual o de orientación psicodinámica, dependiendo de la comorbilidad del TDAH con distintos trastornos internalizados o externalizados.

El TDAH no tratado está frecuentemente asociado con bajo rendimiento escolar, daño a las relaciones interpersonales, aumento de las tasas de criminalidad y

accidentes; y el desarrollo de otras entidades psiquiátricas concomitantes incluyendo trastornos afectivos, personalidad disocial y el abuso de sustancias.

Con una base neuroquímica del TDAH y después de prestar atención a las evidencias, se ha observado que el tratamiento farmacológico es más efectivo que la terapia cognitivo-conductual y que la combinación de ambos tratamientos no tiene un efecto sinérgico, aunque el trabajo con padres y el adecuado establecimiento de límites mejora las vicisitudes de la crianza en estos pacientes (19).

Los medicamentos de primera elección para el tratamiento farmacológico incluyen estimulantes, tales como el metilfenidato y anfetaminas, y un fármaco no estimulante; la atomoxetina. Dentro de los medicamentos de segunda elección se han mencionado los α -2 agonistas de liberación prolongada (clonidina y guanfacina). Los antidepressivos tricíclicos, los α -2 agonistas de liberación inmediata, y el bupropión se han utilizado si los agentes anteriores fallan o no se pueden utilizar. (20). Los estimulantes inhiben a los transportadores de norepinefrina y dopamina, inhibiendo de este modo la recaptación de ambos. Los estimulantes inhiben también a la monoamino oxidasa, enzima que metaboliza estas catecolaminas. Por lo tanto, el efecto neto de un estimulante es rectificar el nivel de neurotransmisores como dopamina y norepinefrina en la sinapsis (21). Las anomalías cardíacas estructurales, cardiomiopatía, o anomalías del ritmo cardíaco deben impedir el uso de estimulantes (22). La falta de respuesta o respuesta parcial a los estimulantes; intolerancia a los efectos secundarios (por ejemplo, insomnio); presencia de problemas médicos cardiovasculares u otros tales trastornos de tics; y la aversión de la familia de las sustancias controladas puede requerir agentes alternativos categorizados como no estimulantes, ya sea para la sustitución de los

estimulantes o añadido como complemento para tratar el TDAH. Entre los no estimulantes se incluyen la atomoxetina, los alfa 2 agonistas (guanfacina y clonidina), bupropión y los antidepresivos tricíclicos; amitriptilina, imipramina (23).

Asma Bronquial

El asma bronquial (AB) es una enfermedad caracterizada por episodios de obstrucción bronquial intermitente, motivados por broncospasmo y edema de la mucosa, consecuentes a un fondo de hiperreactividad bronquial.

De acuerdo con el consenso internacional GINA (Global Initiative for Asthma), el asma bronquial se define como un proceso inflamatorio pulmonar crónico, asociado a la hiperrespuesta de la vía aérea con limitación del flujo aéreo y síntomas respiratorios(24).

De acuerdo con la OMS el asma es la enfermedad crónica más frecuente en la infancia (OMS), aunque la prevalencia global es difícil de calcular dadas las diferencias en los métodos de evaluación y pruebas utilizadas en los distintos estudios epidemiológicos (25).

El Estudio Internacional de Asma y Alergias en la Infancia (ISAAC), ha utilizado cuestionarios para determinar prevalencia y severidad de asma y enfermedades alérgicas en distintas poblaciones (26). Reportando una prevalencia entre el 4.1 a 32.1% en niños, en países de habla inglesa y en Latinoamérica (27).

La etiopatogenia del asma es multifactorial. Se encuentran factores genéticos y ambientales. Dentro de los factores de asociación genética se han encontrado más de 50 de genes candidatos, de los cuales 20 han sido replicados en diversos estudios. Estos genes han sido implicados en la regulación de los procesos

inflamatorios mediados por Th2, la regulación de células T, locus de HLA para regulación inmune y de respuestas IgE de células B. Los estudios de linkage han apuntado a marcadores en los genes; *ADAM33*, *VDR*, *DPP10*, *PHF11*, *HLA-G* y *GPR154*. Estos genes han sido involucrados tanto en atopia, como en hiperreactividad bronquial. Los estudios genómicos de asociación amplia (GWAS) han descrito polimorfismos a nucleótidos simples (SNPs), se ha descrito la asociación entre *ORMDL3* y cromosoma 17q21. Un estudio europeo llamado GABRIEL con más de 20,000 pacientes, identificaron 10 genes (*IL1RL1/IL18*, *TSLP*, *IL33*, *SMAD3*, *HLA-DQ*, *ORMDL3*, *IL2RB*, *SLC22A5*, *IL13*, and *RORA*), 6 de los cuales fueron confirmados por el estudio norteamericano EVE; *IL1RL1/IL18*, *TSLP*, *IL33*, *SMAD3*, *HLA-DQ* and *ORMDL3*. (28)

El peso genético ha sido evidenciado y se ha descrito una relación con la regulación de mecanismos inmunológicos e inflamatorios, pero se desconoce el mecanismo preciso de cada gen en la susceptibilidad ambiental para el desarrollo del asma (29).

Dentro de los diversos genotipos descritos, en México en niños asmáticos, los niños asmáticos con ausencia de glutatión S-transferasa M1 y glutatión transferasa P1 valina/valina parecen tener una mayor susceptibilidad a desarrollar síntomas ante exposición a ozono(30).

En el asma bronquial hay una alteración en el balance de los linfocitos Th1/Th2 a favor de los Th2, donde la respuesta humoral está dada por la IgE con una reacción de hipersensibilidad tipo I. Aún cuando no se han determinado con exactitud las vías de activación eosinofílica de quimiocinas, existen evidencias de que las proteínas quimiotácticas 3 y 4 para monocitos RANTES y las eotaxinas 1 y 2 pueden ser las

responsables de la migración eosinofílica en las vías aéreas de los niños asmáticos.

(31)

Dentro de los factores ambientales, existen estudios contradictorios entre el bajo peso al nacer y uso de factores maduracionales, el sobrepeso en la infancia, la exposición a tabaco in útero o en el hogar, distintos antígenos presentes en ambientes contaminados, exposición a antígenos bacterianos, factores dietéticos, etc.

El AB se caracteriza por presentar una clínica con episodios intermitentes de disnea y sibilancias. En ocasiones, tos persistente, que puede preceder a la disnea y en casos severos datos de insuficiencia respiratoria con taquipnea superior a 30 respiraciones por minuto, taquicardia, pulso paradójico y tiros intercostales.

El consenso GINA propone otra clasificación del asma: Intermitente, persistente leve, moderada y severa.

	Sintomas/Diurnos	Sintomas/Nocturnos	PEF o FEV ₁	Variabilidad PEF
Intermitente	< 1 vez a la semana Asintomático y PEF normal entre ataques	<= 2 veces al mes	>= 80%	< 20%
Leve Persistente	> 1 vez a la semana pero < 1 vez al día Los ataques pueden afectar la actividad	> 2 veces al mes	>= 80%	20-30%
Moderado Persistente	Diarios Los ataques	> 1 vez a la semana	60%-80%	> 30%

	afectan la actividad			
Severo Persistente	Continuos Actividad física limitada	Frecuentes	$\leq 60\%$	$> 30\%$

FEV₁: Volumen Espiratorio Forzado en el primer segundo, PEF: Flujo Espiratorio Pico

- La presencia de una de las características de severidad es suficiente para encasillar al paciente en esa categoría.

Pruebas diagnósticas para asma.

Pruebas alérgicas cutáneas

El método más usado es el *Prick-test*, en el se coloca una gota de alérgeno y con una lanceta se realiza una pequeña puntura es muy específico. Se pueden estudiar antígenos muy diversos, como: pólenes, ácaros, polvo de casa, hongos, epitelios de animales, alimentos, medicamentos, etc.

Estudio de IgE total y específica en suero La IgE total suele estar aumentada en alérgicos, pero puede estar normal o baja y puede aumentar en otras patologías distintas como el hábito tabáquico, parásitos, etc. La IgE específica a alérgenos es

una prueba muy cara y reservada para cuando no se puedan realizar las pruebas cutáneas o bien éstas sean negativas con sospecha de alergia.

Pruebas diagnósticas complementarias:

- Espirometría: Patrón obstructivo con prueba broncodilatadora positiva (mejoría del FEV_1 tras un broncodilatador de un 15%).
- Monitorización diaria del PEF.
- Pruebas de broncoconstricción (metacolina, esfuerzo, etc.).
- Test de la metacolina (positiva si baja el FEV_1 un 20%).
- Test de esfuerzo (prueba positiva si PEF o FEV_1 bajan un 20%).

Radiología

La t ele de t órax puede s er c ompletamente nor mal en f ases i niciales. E n c asos avanzados pueden apar ecer s ignos de hi perinsuflación pul monar di fusa y atrapamiento aéreo, engrosamientos peribronquiales.

Pruebas de laboratorio

Suele existir eosinofilia en sangre periférica y esputo. En esputo podemos encontrar, además, *espirales de Curschmann*, m oldes de m oco de v ías aé reas pequ eñas formados por material mucinoso compuesto de glucoproteínas, cristales y células. Los cristales de Charcot-Leyden, que s on restos de eos inófilos y sus productos y cuerpos de Créola, que son acúmulos de células epiteliales.

El diagnóstico del asma bronquial se basa en la historia clínica, la exploración de la función pul monar y de l laboratorio y el es tudio de factores al ergénicos

desencadenantes. Dentro de la historia clínica los síntomas fundamentales se refieren a la presencia de tos irritativa, expectoración mucosa difícil, sensación de opresión tórácica, disnea de esfuerzo y en accesos, a veces de presentación nocturna y la presencia de sibilancias. Es importante tener en cuenta el carácter episódico del asma y los antecedentes familiares y personales de atopia.

Tratamiento del Asma

En el tratamiento del asma, el objetivo es el control del mismo consiguiendo una situación de síntomas crónicos mínimos o ausentes. Pueden utilizarse ciclos cortos de esteroides sistémicos o dosis altas de esteroides inhalados, en caso necesario. Debe buscarse identificar los factores desencadenantes que empeoran el asma. En el tratamiento farmacológico se incluyen medicamentos preventivos a largo plazo; antihistamínicos, esteroides, AINES y broncodilatadores.

Relación entre el TDAH y Asma.

El asma y su comorbilidad o papel causal del asma y la respuesta inmune alérgica relacionados en el desarrollo del TDAH se ha debatido desde la década de los 80's (32). Marshall proponía un posible modelo de TDAH y enfermedades alérgicas que formulaba que las reacciones alérgicas generaban desbalances en la actividad colinérgica/adrenérgica en el SNC que terminaban generando síntomas de TDAH en niños. Sin embargo en los 90's se cuestionaban estas conclusiones por que fueron varios los estudios que fallaron en probar esta relación epidemiológica. (33)

Fue hasta el año 2000 cuando un estudio prospectivo en Suecia y Finlandia realizado en gemelos ofreció apoyo a la posible relación del asma con síntomas de TDAH. (34)

Tanto las enfermedades atópicas como el TDAH son condiciones hereditarias que implican complejas interacciones entre factores genéticos y ambientales. Investigaciones anteriores han mostrado una correlación epidemiológica entre enfermedades atópicas y el TDAH en la infancia, así como una posible relación fisiopatológica sustancial. (35, 36, 37)

Niños que padecen desórdenes alérgicos tienen más alta probabilidad de padecer al menos un desorden psiquiátrico, siendo el más importante el TDAH (OR 4.75, 2.89–7.80) seguido por el Trastorno Opositor Desafiante (OR 2.97, 1.88–4.70) los cuales a su vez se encuentran íntimamente relacionados (38).

Estudios previos han demostrado que padecer asma en la infancia se asocia con el desarrollo posterior de hiperactividad en la adolescencia temprana, lo que podría explicarse en parte por las influencias genéticas y a que al incluir el análisis en gemelos, se apoya la hipótesis de que existe una superposición genética entre el asma y subfenotipos de TDAH (sí de hiperactividad pero no de inatención), sugiriendo así que los distintos subtipos de TDAH tienen una distinta etiología genética(39). Tomando en cuenta lo anterior puede que se requiera considerar en la vía causal de algunos casos de TDAH procesos inflamatorios tempranos. Se ha especulado que la liberación de citoquinas inflamatorias que ocurre en el asma, dermatitis atópica y rinitis alérgica entre otras, puede interferir con la maduración de los sistemas de la corteza prefrontal y neurotransmisores que se sabe es tan involucrados en la patología TDAH (40). Un modelo causal alternativo pero no

excluyente muestra que la aparición de enfermedades atópicas puede ser precedida por eventos estresantes de la vida o el aumento de los niveles de estrés cotidiano. El estrés relacionado con el TDAH como resultado de los problemas interpersonales y el entorno familiar puede desencadenar la inflamación alérgica a través de los procesos neuroendocrinos o mediante entrada directa del sistema nervioso (41, 42, 43, 44, 45, 46).

Planteamiento del Problema.

¿Existe asociación entre la presencia de TDAH y asma bronquial?

Justificación.

Existen reportes en la literatura que han relacionado de manera empírica la presencia de alergias con TDAH, por otra parte cada vez se reconoce de forma más contundente el papel de los neurotransmisores en la inmunoregulación y la consecuente asociación de patología psiquiátrica con desbalance de los procesos inmunes vinculados con disregulación de TH1 y TH2, por otra parte, también ha incrementado la literatura que sustenta el papel de las citocinas inflamatorias y el cortisol como agentes moduladores de la conducta y del estado anímico.

El realizar estudios de casos y controles o de cohorte, específicos para patología psiquiátrica en relación con patología sistémica comórbida, es el inicio de la búsqueda de factores de riesgo que vinculen los fenómenos psíquicos con las denominadas enfermedades psicosomáticas por la psiquiatría.

En el presente estudio se pretende conocer la frecuencia de TDAH en pacientes escolares con diagnóstico de patología alérgica en comparación con escolares sanos, a fin de determinar si el TDAH podría considerarse una entidad comórbida o un factor de riesgo para la presencia asma bronquial.

Objetivos.

Objetivo general

- Describir la frecuencia con que se presenta el TDAH en una muestra de pacientes escolares asmáticos en comparación con un grupo de escolares sanos

Objetivos específicos

- Describir los antecedentes socio-demográficos y personales patológicos de los pacientes con TDAH.
- Describir las características clínicas de los escolares con TDAH del grupo de escolares alérgicos
- Describir las características clínicas de los escolares con TDAH del grupo control.
- Comparar las variables socio-demográficas y antecedentes personales patológicos en los escolares con TDAH vs escolares sanos.
- Describir las características clínicas de los pacientes asmáticos

- Comparar las variables socio-demográficas de los pacientes asmáticos en comparación con controles sanos.

Hipótesis.

Se espera encontrar una frecuencia de TDAH 2 veces mayor en el grupo de pacientes asmáticos que en el grupo control:

H1: Existe una frecuencia de TDAH dos veces mayor en el grupo de pacientes asmáticos comparado con el grupo control.

HO: No existe una frecuencia de TDAH dos veces mayor en el grupo de pacientes asmáticos comparados con el grupo control.

Variables: Dependiente e Independiente

Variable Dependiente.

TDAH

Definición operacional: Escolares que cumplan criterios clínicos y por escala de conners para TDAH evaluados por psiquiatra del servicio de salud mental Instituto Nacional de Pediatría

Definición categórica: Es un trastorno que se inicia en la infancia y se caracteriza por dificultades para mantener la atención y que puede acompañarse de hiperactividad o impulsividad. De acuerdo con la APA se requieren al menos 6 criterios de inatención o 6 criterios de hiperactividad e impulsividad, de inicio previo a los 7 años y que se acompañe de disfunción familiar, social o escolar (4).

Variable Independiente.

Asma bronquial. El asma es una enfermedad heterogénea, usualmente caracterizada por inflamación crónica de las vías respiratorias. Es definido por antecedentes de síntomas respiratorios como sibilancias, respiraciones superficiales, opresión en el pecho y tos que varía a lo largo del tiempo en intensidad, junto con limitación del flujo expiratorio (42).

Variable Independiente.

Asma bronquial.

Definición categórica: El asma es una enfermedad heterogénea, usualmente caracterizada por inflamación crónica de las vías respiratorias. Es definido por antecedentes de síntomas respiratorios como sibilancias, respiraciones superficiales, opresión en el pecho y tos que varía a lo largo del tiempo en intensidad, junto con limitación del flujo expiratorio (42).

Definición operacional: Cuestionario con criterios de la GINA revisión 2014.

Tipo de variable:

Escala de medición: criterios de la GINA.

Variables socio-demográficas:

Definición categórica: variables que tiene como objetivo el estudio de las distintas poblaciones de acuerdo con su dimensión, estructura, evolución y características generales.

Definición conceptual: Las variables socio-demográficas que se utilizarán en este estudio para describir a la población son: género, edad, lugar de nacimiento y residencia, grado escolar, religión, nivel socioeconómico, tipo de familia, número de hijo y de hermanos.

Se describen las variables socio-demográficas a continuación:

a) Género

Tipo de variable: Cualitativa nominal

Escala de medición: femenino/masculino (dicotómica).

b) Edad

Tipo de variable: Cuantitativa continua

Escala de medición: Años cumplidos.

c) Lugar de nacimiento

Tipo de variable: Cualitativa nominal

Escala de medición: Nombre del Estado.

d) Grado escolar:

Tipo de variable: cuantitativa continua

Escala de medición: número de años cursados.

e) Religión:

Tipo de variable: cualitativa nominal

Escala de medición: nombre de la religión

f) Lugar de nacimiento:

Tipo de variable: Cualitativa nominal

Escala de medición: Nombre de la zona

g) Lugar de residencia

Tipo de variable: Cualitativa nominal

Escala de medición: Nombre de la zona

h) Nivel socioeconómico:

Tipo de variable: cualitativa nominal

Escala de medición: Alto/medio/bajo.

i) Tipo de familia:

Tipo de variable: cualitativa nominal

Escala de medición: nuclear/fragmentada/Reconstituida/extensa/madre soltera

j) Número de hijo:

Tipo de variable: cuantitativa ordinaria

Escala de medición: número entero

k) Número de hermanos:

Tipo de variable: cuantitativa ordinaria

Escala de medición: número entero

Variables Dependientes

TDAH

Definición operacional: Todo niño que cumplan criterios en la Escala de Conners para TDAH y se les haga diagnóstico por clínica en salud mental Instituto Nacional de Pediatría

Definición categórica: Trastorno neuroconductual, crónico, que se caracteriza por hiperactividad, falta de atención e impulsividad. Tres subtipos de TDAH son ahora reconocidos: predominantemente hiperactivo-impulsivo, predominantemente de falta de atención, y un tipo combinado, caracterizado por una combinación de los primeros 2 subtipos (4).

Tipo de variable: cualitativa nominal

Escala de medición: Escala de Conners para padres y maestros.

Muestra

Población Muestra

Pacientes con diagnóstico de asma evaluados en el Instituto Nacional de Pediatría

Sujetos

Universo: Pacientes asmáticos

Criterios de Selección, Inclusión y Exclusión.

Grupo muestra

Criterios de inclusión.

Escolares de 6 a 12 años, de uno u otro sexo, evaluados en la consulta externa del servicio de alergia en el Instituto Nacional de Pediatría, a los cuales se les realice diagnóstico de asma bronquial, por médico adscrito de dicho servicio de acuerdo con los criterios de GINA, con niveles de IgE total por arriba de lo esperado para edad, que cuenten con pruebas cutáneas y que acepten participar en el estudio.

Criterios de exclusión.

Pacientes con retraso mental o trastornos de aprendizaje por clínica, que se encuentren recibiendo psicofármacos, que cuenten con patología de SNC conocida o en aquellos donde los síntomas de hiperactividad o inatención se encuentren relacionados al inicio de la terapéutica para el asma bronquial.

Grupo control

Criterios de inclusión.

Escolares de 6 a 12 años, de uno u otro sexo, clínicamente sanos, donde se haya descartado asma bronquial por entrevista clínica (basado en cuestionario GINA 2014) y revisión de médico adscrito y residente del servicio de alergia del INP y que acepten participar en el estudio.

Criterios de exclusión.

Pacientes con retraso mental o trastornos de aprendizaje por clínica, que se encuentren recibiendo psicofármacos o que cuenten con patologías sistémicas o patología de SNC.

Tipo de estudio

Estudio clínico, transversal comparativo, prospectivo.

Instrumentos

ESCALA DE CONNERS PARA PADRES VERSIÓN ABREVIADA

Las escalas de valoración se utilizan habitualmente en la evaluación de los síntomas y conductas asociados al TDAH. Las Escalas de Connors (43) son posiblemente, los instrumentos más utilizados en la evaluación del TDAH. Aunque estas escalas se desarrollaron para evaluar los cambios en la conducta de niños hiperactivos, que recibían tratamiento con medicación estimulante, su uso se ha extendido al proceso de evaluación anterior al tratamiento, como instrumento útil para recoger información de padres y profesores (Connors, 1994; Resnick y McEvoy, 1994). Las escalas de Connors son un listado de síntomas con un formato de escala de Likert. Existen cuatro versiones, dos extensas (Escala para padres: CPRS-93, con 93 ítems y Escala para profesores: CTRS-39, con 39 ítems) y dos abreviadas (Escala para padres: CPRS-48, que consta de 48 ítems y la Escala para profesores: CTRS-28, que contiene 28 elementos). Los análisis factoriales realizados con las versiones

extensas y abreviadas han puesto de manifiesto la existencia de varios factores, que son distintos para las escalas de padres y profesores.

Así, en las versiones abreviadas se han encontrado los siguientes factores en la escala de padres (CPRS-48): Problemas de conducta, Problemas de aprendizaje, Quejas psicósomáticas, Impulsividad/hiperactividad y Ansiedad.

El Índice de hiperactividad, está formado por los 10 ítems con mayor peso factorial. Este Índice agrupa conductas que se consideran prototípicas de la hiperactividad, y que son las más sensibles a los efectos del tratamiento (43).

Se ha comprobado que los niños con TDAH, o con trastornos del comportamiento, reciben puntuaciones más elevadas en el factor de Hiperactividad de las escalas de Conners que los sujetos de los grupos de control no clínicos (43).

Los sujetos con trastorno por déficit de atención, con o sin hiperactividad, recibían puntuaciones más altas que los sujetos del grupo de control en la escala de padres (CPRS-48) (43).

Se ha comprobado que el índice de hiperactividad permite clasificar correctamente un 91% de sujetos hiperactivos y un 73 % de sujetos no hiperactivos (Satin, Winsberg, Monetti, Sverd y Foss 1985).

También se ha comprobado que la escala para padres es más útil que la escala de profesores para discriminar entre niños con TDAH y niños con trastornos del comportamiento (43).

La información suministrada por ambos informantes permite clasificar, con una precisión elevada, a los dos grupos de sujetos y que el patrón de resultados difiere escasamente entre informantes (43).

Procedimiento

Metodología

Los sujetos del grupo muestra serán derivados de manera aleatoria del servicio de alergia tomando los expedientes que terminen en número par. Los escolares del grupo muestra serán derivados de una escuela pública del sur de la ciudad.

A todos los niños de ambos grupos se les realizará historia clínica y revisión por médico alérgico adscrito al servicio de inmunología y alergia del INP de inmunología y alergia, posteriormente los pacientes serán citados al servicio de salud mental del INP para aplicación de entrevista de desarrollo semi-estructurada por un residente de psiquiatría y psiquiatra adscrita al servicio quien interrogará los criterios clínicos del DSM-IV y escala de Conners para TDAH y descartará otra patología psiquiátrica con el uso de las preguntas de tamizaje de la entrevista MINI.

Análisis Estadístico.

Se obtendrán frecuencias para las variables nominales y medidas de tendencia central y dispersión para las variables continuas. Para el análisis comparativo se

utilizará Chi cuadrada para variables cualitativas y prueba T de Student para comparación de medias.

Consideraciones éticas.

A todos los padres de los sujetos que participen en el estudio, se les proporcionará consentimiento informado, mismo que podrán firmar una vez aclaradas las dudas de acuerdo con aclaración de dudas. A los pacientes se les explicará mediante versión de asentimiento informado.

En caso de que alguno de los sujetos del grupo de escolares con diagnóstico de asma o del grupo control se les detectara psicopatología, se proporcionará orientación en torno al diagnóstico y se canalizarán para recibir tratamiento ya sea en el INP en caso de ser derechohabientes o en otra institución calificada en caso de no contar con expediente.

Bibliografía.

- 1.- Ajuriaguerra [J](#). The innate and the acquired in the development of the child. [Psychiatr Infant](#). 1973;16(1):269-91.
- 2.- Weiss G , M inde K , D ouglas V , W erry. [Comparison of the Effects of Chlorpromazine, Dextroamphetamine and Methylphenidate on the Behaviour and Functioning of Hyperactive Children](#). Can Med Assoc J. 1971 Jan, 9; 104(1): 20–25.
- 3.- Polanczyk G , de Li ma MS, Horta BL, Biederman J, Rohde LA. The worldwide prevalence of ADHD: a systematic review and meta-regression analysis. *Am J Psychiatry* 2007;164:942e8.
- 4.- American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 5th ed. Washington, DC: American Psychiatric Association; 2013
- 5.- Berger I. Diagnosis of attention deficit hyperactivity disorder: much ado about something. *Isr Med Assoc J*. 2011;13:571-574.
- 6.- Biederman J , Faraone SV, Spencer TJ , Mick E , Monuteaux MC, Aleardi M . Functional impairments in adults with self-reports of diagnosed ADHD: A controlled study of 1001 adults in the community. *J Clin Psychiatry*. 2006;67: 524-540.
- 7.- Arnsten A . Towards a New Understanding of Attention-Deficit Hyperactivity Disorder Pathophysiology An Important Role for Prefrontal Cortex Dysfunction.

Department of Neurobiology, Yale University School of Medicine, New Haven, Connecticut, USA CNS Drugs 2009; 23 Suppl. 1: 33-41

8.- Cortese S . The neurobiology and genetics of attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD): what every clinician should know. Eur J Paediatr Neurol. 2012;16:422-433.

9.- Arnsten AF, Pliszka SR. Catecholamine influences on prefrontal cortical function: relevance to treatment of attention deficit/hyperactivity disorder and related disorders. Pharmacol Biochem Behav. 2011;99:211-216.

10.- Shaw P, Eckstrand K, Sharp W, et al. Attention-deficit/hyperactivity disorder is characterized by a delay in cortical maturation. Proc Natl Acad Sci U S A . 2007;104:19649-19654.

11.- Arnsten AF, Pasgalas CD, Gamo NJ, Yang Y, Wang M. Dynamic network connectivity: a new form of neuroplasticity. Trends Cogn Sci. 2010;14:365-375.

12.- Fusar-Poli P, Rubia K, Rossi G, Sartori G, Battin U. Striatal dopamine transporter alterations in ADHD: pathophysiology or adaptation to psychostimulants? A meta-analysis. Am J Psychiatry. 2012;169:264-272

13.- Gizer IR, Ficks C, Waldman ID. Candidate gene studies of ADHD: a meta-analytic review. Hum Genet. 2009;126:51-90.

14.- Arnsten AF, Pliszka SR. Catecholamine influences on prefrontal cortical function: relevance to treatment of attention deficit/hyperactivity disorder and related disorders. Pharmacol Biochem Behav. 2011;99:211-216.

15.- Sharma A, Couture J . A Review of the Pathophysiology, Etiology, and Treatment of Attention-Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD) Annals of Pharmacotherapy 2014, Vol. 48(2) 209–225.

- 16.- [Cortese S](#). The neurobiology and genetics of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD): What every clinician should know) [European Journal of Paediatrics Neurology](#). 2012 Sep;16(5):422-33.
- 17.- American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. DSM-IV-TR. Washington, DC: Author, 2000 (Trad. Castellano, Barcelona: Masson, 2002).
- 18.- Organización Mundial de la Salud. CIE 10. Décima Revisión de la Clasificación Internacional de Las Enfermedades. Trastornos Mentales y del Comportamiento. México: Panamericana; 2008.
- 19.- Molina BS, Hinshaw SP, Swanson JM, et al. The MTA at 8 years: prospective follow-up of children treated for combined-type ADHD in a multisite study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2009;48:484-500.
- 20.- Sharma A., Couture J. A Review of the Pathophysiology, Etiology, and Treatment of Attention-Deficit Hyperactivity Disorder, *Annals of Pharmacotherapy* 2014, Vol. 48(2) 209–225
- 21.- Levi G, Raiteri M. Carrier-mediated release of neurotransmitters. *Trends Neuroscience*. 1993;16:415-419.
- 22.- Nissen SE. ADHD drugs and cardiovascular risk. *New England Journal of Medicine*. 2006;354:1445-1448.
- 23.- Shier AC, Riechenbacher T, Ghuman HS, Ghuman JK. Pharmacological treatment of attention deficit hyperactivity disorder in children and adolescents: clinical strategies. *J Cent Nerv Syst Dis*. 2012;5:1-17.

- 24.- Bethesda, National Heart, Lung and Blood Institute. National Asthma Education and Prevention Program. Expert Panel Report 2. Guidelines for the diagnosis and management of asthma. National Institute of Health (Pub. No. 97-4051), 1997
- 25.- Masoli M, Fabian D, Holt S, Beasley R, Global Initiative for Asthma (GINA) Program: The global burden of asthma: executive summary of the GINA Dissemination Committee report. *Allergy* 2004, 59:469-478
- 26.- Asher MI, Keil U, Anderson HR, Beasley R, Crane J, Martinez F, Mitchell EA, Pearce N, Sibald B, Stewart AW, Strachan D, Weiland SK, Williams HC: International study of asthma and allergies in childhood (ISAAC): rationale and methods. *Eur Respir J* 1995, 8:483-491
- 27.- Worldwide variations in the prevalence of asthma symptoms: the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) *ERJ* August 1, 1998 vol. 12 no. 2 315-335
- 28.- Depner M, von Berg A, Bufe A, Rietschel E et al.: Genetic variants regulating ORMDL3 expression contribute to the risk of childhood asthma. *Nature* 2007, 448(7152):470-473
- 29.- Weiss S, Raby B, Rogers A, Asthma genetics and genomics. *Current Opinion in Genetics & Development* 2009, 19:279–282
- 30.- Romieu I, Ramirez M, Sierna J, Moreno H. GSTM1 and GSTP1 and respiratory health in asthmatic children exposed to ozone *ERJ* November 1, 2006 vol. 28 no. 5 953-959

- 31.- Rojas-Ramos E, Avalos A, Pérez-Fernández L, Cuevas-Schacht F, Valencia E
Role of the chemokines RANTES, monocyte chemoattractant proteins-3 and -4, and
eotaxins-1 and -2 in childhood asthma. ERJ August 1, 2003 vol. 22 no. 2 310-316.
- 32.- Marshall, Paul, Attention deficit disorder and allergy: A neurochemical model of
the relation between the illnesses. Psychological Bulletin, Vol 106(3), Nov 1989, 434-
446)
- 33.- McGee R, Stanton W R, Sears M R [Allergic disorders and attention
deficit disorder in children.](#) J Abnorm Child Psychol. 1993 Feb;21(1):79-88.).
- 34.- Wamboldt MZ, Hewitt JK, Schmitz S, Wamboldt FS, J [Familial association
between allergic disorders and depression in adult Finnish twins.](#) Med Genet. 2000
Apr 3;96(2):146-53.)
- 36.- Brawley A, Silverman B, Kearney S, Guanzon D, Owens M, Bennett H, et al.
Allergic rhinitis in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. Ann Allergy
Asthma Immunol 2004;92:663e7. Romanos M,
- 37.- Gerlach M, Warnke A, Schmitt J. Association of attention-deficit/ hyperactivity
disorder and atopic eczema modified by sleep disturbance in a large population-
based sample. J Epidemiol Community Health 2010;64: 269e73.
- 38.- Jeng-Dau Tsai M Da,b, Shih-Ni Chang M Sc,d, Chih-Hsin Mou M Sc,d, Fung-
Chang Sung P hD, M PHC,d, Ko-Huang L ue M D, Association between atopic
diseases and attention-deficit/hyperactivity disorder in childhood: a population-
based case-control study Annals of Epidemiology 23 (2013) 185e188).

- 38.- Garg N., Silverberg J., Association between childhood allergic disease, psychological comorbidity, and injury requiring medical attention. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology* April 2014).
- 39.- Mogensen N , Larsson H , Lundholm C , Almqvist C . Association between childhood asthma and ADHD symptoms in adolescence – a prospective population-based twin study. *Allergy* 2011; 66: 1224–1230.).
- 40.- Buske-Kirschbaum A , Schmitt J , Plessow F, Romanos M, Weidinger S , Roessner V. Psychoendocrine and psychoneuroimmunological mechanisms in the comorbidity of atopic eczema and attention deficit/hyperactivity disorder. *Psychoneuroendocrinology* 2013).
- 41.- Buske-Kirschbaum A , Schmitt J , Plessow F, Romanos M, Weidinger S , Roessner V. Psychoendocrine and psychoneuroimmunological mechanisms in the comorbidity of atopic eczema and attention deficit/hyperactivity disorder. *Psychoneuroendocrinology* 2013;38:12–23.
- 42.- Global Strategy of Asthma Management and Prevention (GINA), revisión 2014
- 43.- Conners C.K. (Rating scales in attention-deficit/hyperactivity disorder: use in assessment and treatment monitoring. [J Clin Psychiatry](#). 1998;59 Suppl 7:24-30)
- 43.- Hal E, de Vries T, Hoekstra P, Jick S, *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*, Vol 111, (2); 102–106, Aug. 2013
- 44.- Sleath B, Sulzer S, Carpenter D, Slota C, Gillette C, Sayner R, Davis S, Sandler A. Communication about ADHD and its treatment during pediatric asthma visits. *Community Ment Health J*. 2014 Feb;50(2):185-92. doi: 10.1007/s10597-013-9678-3. Epub 2013 Dec 24.

45.- Basta-Kaim A, Kubera M, Lasoń W. Immunological and endocrinological pattern in ADHD etiopathogenesis] Przegl Lek. 2010;67(11):1200-4

46. Verlaet , Noriega DB , Hermans N , Savelkoul HF , Nutrition, i mmunological mechanisms and dietary i mmunomodulation i n A DHD. (Euroepan C hild Adolescence Psychiatry. 2014 Feb 4.

Cronograma.

ACTIVIDADES	MARZO- JUNIO 2015	JUNIO- JULIO 2015	AGOSTO- DICIEMBRE 2015	ENERO 2016	ENERO 2016	FEBRERO 2016
Búsqueda de la literatura y elaboración del protocolo de Investigación						
Corrección del						

protocolo y presentación a los Comités de Investigación y Ética.						
Recolección de datos y realización del análisis estadístico.						
Conclusiones y sugerencias.						
Redacción del escrito e informe final.						
Envío del estudio para su publicación.						